



① 日本国特許庁

# 公開特許公報

(特許) 特 許 願 ①

昭和49年2月5日

- 特許庁長官 斎藤 英雄 殿
- 発明の名称 アミノアルコキシ-3,4-ジヒドロカルボ  
スチリル誘導体の製造法
  - 発明者 カワウチヒロユキ  
徳島市川内町大松774番地  
中 川 量 之 (ほか1名)
  - 特許出願人 東京都市代田区錦田町2丁目9番地  
大塚製薬株式会社  
代表者 大塚 正 士
  - 代理人 大阪市東区平野町2の10 平和ビル 電話大阪(203)0941番  
(5685) 井 理 士 三 枝 八 郎 (ほか2名)

## 5. 添附書類の目録

- |             |     |
|-------------|-----|
| (1) 委 任 状   | 1 通 |
| (2) 願 書 副 本 | 1 通 |
| (3) 明 細 書   | 1 通 |
| (4) 図 面     | 1 通 |

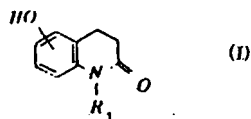
49-015114

## 明 細 書

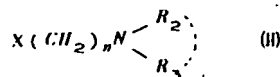
発明の名称 アミノアルコキシ-3,4-ジヒドロ  
カルボスチリル誘導体の製造法

## 特許請求の範囲

### 1. 一般式



(式中  $R_1$  は水素原子、低級アルキル基、アルケニル基またはアルアルキル基を示す)  
で表わされる3,4-ジヒドロカルボスチリル誘導体と一般式



(式中  $R_2$ 、 $R_3$  は同一または異なる低級アル

①特開昭 50-106977

④公開日 昭50.(1975) 8.22

②特願昭 49-15114

②出願日 昭49.(1974) 2. 5

審査請求 未請求 (全6頁)

庁内整理番号 7169 44

6855 44

7169 44

7169 44

⑤日本分類

16 E 432

30 B4

30 B0

16 E 431

⑥Int.Cl<sup>2</sup>

C07D215/22

C07D401/12

C07D413/12II

A61K 31/47

A61K 31/535

C07D401/12

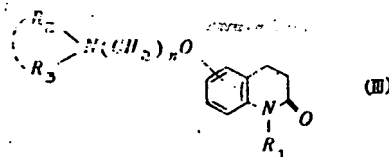
C07D215/22

C07D295/04

昭和49年2月5日

キル基またはシクロアルキル基を示し、あるいはこの  $R_2$ 、 $R_3$  は共有する炭素原子と共に酸素原子を介し、または介することなく互に結合して形成される複素環基を示す。また  $X$  はハロゲン原子を示し、 $n$  は2または3の整数を示す。)

で表わされるハロゲンアミン誘導体とを反応させることを特徴とする一般式



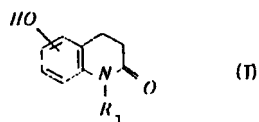
(式中  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $n$  は前記に同じ)

で表わされるアミノアルコキシ-3,4-ジヒドロカルボスチリル誘導体の製造法。

発明の詳細な説明

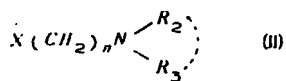
本発明は新規化合物アミノアルコキシ-3,4-ジヒドロカルボスチリル誘導体の製造法に関する。

さらに詳しくは本発明は一般式



(式中  $R_1$  は水素原子、低級アルキル基、アルケニル基またはアルアルキル基を示す)

で表わされる3,4-ジヒドロカルボスチリル誘導体と一般式



(式中  $R_2$  ,  $R_3$  は同一または異なる低級アルキル基またはシクロアルキル基を示し、あるいはこの  $R_2$  ,  $R_3$  は共有する窒素原子と共に酸素原子

- 3 -



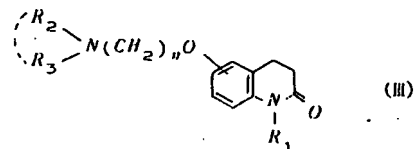
(式中  $R_2$  ,  $R_3$  は前記に同じ)

で表わされるアミンとをエーテル、ベンゼン、トルエン、キシレン、酢酸エチル、テトラヒドロフラン等の有機溶媒中で室温または回流冷却下に反応させることにより容易に得ることができる。

ここに用いられる一般式 (IV) で表わされるアミンとしてはジメチルアミン、ジエチルアミン、メチルエチルアミン、ジブチルアミン等の低級アルキルアミンのほか、ジシクロヘプチルアミン、ジシクロペンチルアミン等のジシクロアルキルアミンあるいはピロリジン、ピペリジン、モルホリン等の  $R_2$  ,  $R_3$  のアルキル基と、その共有する窒素原子あるいはさらに酸素原子と共に形成する異

- 5 -

子を介し、または介することなく互に結合して形成される複素環基を示す。また  $X$  はハロゲン原子を示し、 $n$  は2または3の整数を示す。) で表わされるハロゲノアミン誘導体とを反応させることを特徴とする一般式



(式中  $R_1$  ,  $R_2$  ,  $R_3$  ,  $n$  は前記に同じ)

で表わされるアミノアルコキシ-3,4-ジヒドロカルボスチリル誘導体の製造法に係わるものである。

本発明の一方の原料である一般式 (II) のハロゲノアミン誘導体は、ジハロゲノエタンまたはハロゲノプロパンと一般式

- 4 -

項環化合物等が挙げられ、ジハロゲノエタンまたはジハロゲノプロパンとの反応によつてそれぞれ一般式 (II) で表わされるアミノエチル(またはプロピル)ハライド誘導体あるいはピロリジノプロピルハライド、モルホリノエチルハライド等の異項環誘導体となる。

一般式 (I) の3,4-ジヒドロカルボスチリル誘導体と一般式 (II) のハロゲノアミン誘導体との反応は適当な脱ハロゲン化水素剤、たとえば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、金属ナトリウム、金属カリウム、ピリジン、ピペリジン等の存在下でメタノール、エタノール、イソプロパノール等の低級アルコール類、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、エーテル、ジオキサン等のエーテル類、ベンゼン、

- 6 -

トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類および水を溶媒に用いて行なわれる。なかでもメタノール、エタノール等が有利に用いられる。

本反応に当り一般式(II)のハロゲンアミン誘導体は一般式(II)の3,4-ジヒドロカルボスチリル誘導体に対して等モルないし過剰量が用いられるが、一般に1~3倍モル用いるのがよい。反応は室温~150℃で進行するが、一般には50~100℃で行なうのがよい。

アミノアルコキシ-3,4-ジヒドロカルボスチリル誘導体およびその塩は抗炎症作用、血小板凝集抑制作用を有し、消炎薬、血栓予防薬として有用である。

なお本発明の目的化合物はこれをアセトン等に溶解したのち、塩酸、硫酸、りん酸、臭化水素酸

- 7 -

ルムに溶解し希水酸化ナトリウム水溶液で洗浄したのち、芒硝で乾燥し、クロロホルムを留去する。この残留物をリクロインから再結晶して、無色ブリスム状の5-(2-ジメチルアミノエトキシ)-3,4-ジヒドロカルボスチリル1.7gを得る。  
mp 109~111℃

#### 実施例 2

金属ナトリウム0.46gをエタノール30mlに溶解し、1-メチル-5-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロカルボスチリル3.5gを加え30分還流して得た溶液に2-ジメチルアミノエチルクロライド2.4gのベンゼン30ml溶液を加えて4時間還流を行なう。冷後、析出してくる塩化ナトリウムを濾別し、母液を減圧濃縮乾固する。残渣を酢酸エチルに溶解し、希水酸化ナトリウム水溶液で洗

- 9 -

等の無機酸、しゅう酸、マレイン酸、フマル酸、りんご酸、酒石酸、くえん酸、アスコルビン酸等の有機酸を加えて酸付加塩とすることができる。

#### 実施例 1

塩酸2-ジメチルアミノエチルクロライド3.2gを水8mlに溶解し、これにベンゼン30mlを加えて、氷冷下、希水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性とする。ベンゼン層を分取して炭酸カリで乾燥する。一方金属ナトリウム0.46gをメタノール30mlに溶解し、5-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロカルボスチリル3.2gを加え30分還流して得た溶液に前記の2-ジメチルアミノエチルクロライドのベンゼン溶液を加えて4時間加熱還流を行なう。冷後析出してくる塩化ナトリウムを濾別し、母液を減圧濃縮乾固する。残渣をクロロホ

- 8 -

ルに溶解し、希塩酸で抽出する。希塩酸層をエーテルで洗浄したのち、希水酸化ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性として、これを酢酸エチルで抽出し、この抽出液を水洗したのち芒硝で乾燥する。酢酸エチルを留去し、残留物をエーテルに溶解し、しゅう酸のエーテル溶液を加えて、析出する析出物を濾取し、エタノールから再結晶して無色針状の1-メチル-5-(2-ジメチルアミノエトキシ)-3,4-ジヒドロカルボスチリルしゅう酸塩0.5gを得る。mp 227℃(分解)

#### 実施例 3

金属ナトリウム0.46gをエタノール40mlに溶解し、1-ベンジル-5-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロカルボスチリル5.0gを加え30分間加熱還流を行なう。この溶液に2-ジメチルアミノ

- 10 -

エチルクロライド2.4gのベンゼン30ml液を加えて7時間加熱還流を行ない、冷後析出してくる塩化ナトリウムを分別し、母液を減圧濃縮乾燥する。残渣をクロロホルムに溶解し希水酸化ナトリウム水溶液で洗浄したのち、芒硝で乾燥してクロロホルムを留去した。残留物を石油エーテルから再結晶して無色プリズム状の1-ベンジル-5-(2-ジメチルアミノエトキシ)-3,4-ジヒドロカルボスチリル1.2gを得る。 $m.p. 63 \sim 64^{\circ}C$

## 実施例 4

金属ナトリウム0.46gをエタノール40mlに溶解し、6-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロカルボスチリル3.2gを加えて30分間加熱還流を行ない、この溶液に1-クロル-2-モルホリノエタ

ン3.6gを加え4時間加熱還流する。反応終了後実施例1に準じて処理して粗結晶を得、エタノールから再結晶して無色板状の6-(2-モルホリノエトキシ)-3,4-ジヒドロカルボスチリル2.7gを得る。 $m.p. 170 \sim 173^{\circ}C$

## 実施例 5

金属ナトリウム0.46gをメタノール40mlに溶解し、7-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロカルボスチリル3.2gを加える。この溶液に1-クロル-3-ピペリジノプロパン3.9gを加えて4時間加熱還流する。反応終了後実施例1に準じて処理して粗結晶を得、石油エーテルから再結晶して無色針状の7-(3-ピペリジノプロポキシ)-3,4-ジヒドロカルボスチリル1.8gを得る。 $m.p. 95 \sim 96^{\circ}C$

- 11 -

- 12 -

## 実施例 6

金属ナトリウム0.46gをエタノール40mlに溶解し、8-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロカルボスチリル3.2gを加える。この溶液に1-クロル-2-ピペリジノ-エタン3.5gを加えて4時間加熱還流する。反応終了後実施例1に準じて処理して粗結晶を得、石油ベンジンから再結晶して無色りんべん状の8-(2-ピペリジノエトキシ)-3,4-ジヒドロカルボスチリル1.3gを得る。 $m.p. 82 \sim 83^{\circ}C$

## 実施例 7-24

上記実施例に準じて表-1、表-2の化合物を得る。

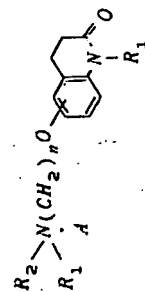





表 - 1

| 性 状  | 融点       | 再結晶 溶媒  | A                 | n | R3   | R2   | R1         | 置換位置 | 実施例 No. |
|------|----------|---------|-------------------|---|------|------|------------|------|---------|
|      |          |         |                   |   |      |      |            |      |         |
| 無色針状 | 214 (分解) | エタノール   | COOH<br> <br>COOH | 2 | CH3  | CH3  | C2H5       | 5    | 7       |
| 無色針状 | 200 (分解) | エタノール-水 | COOH<br> <br>COOH | 2 | CH3  | CH3  | CH2-CH=CH2 | 5    | 8       |
| 無色針状 | 106 ~ 8  | リグロイン   | —                 | 2 | C2H5 | C2H5 | H          | 5    | 9       |

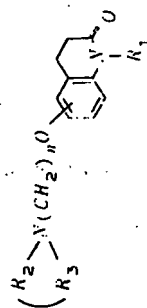
- 13 -




- 14 -

| 実施例 No. | 置換位置 | $R_1$    | $R_2$    | $R_3$    | n | A                 | 再結晶<br>溶媒        | 性 状      |                   |
|---------|------|----------|----------|----------|---|-------------------|------------------|----------|-------------------|
|         |      |          |          |          |   |                   |                  | 結晶形      | 融点                |
| 15      | 7    | H        | $C_2H_5$ | $C_2H_5$ | 2 | —                 | リグロ<br>イン        | 無色針<br>状 | 68~<br>70         |
| 16      | 6    | H        | $CH_3$   | $CH_3$   | 3 | —                 | リグロ<br>イン        | 無色針<br>状 | 91~<br>3          |
| 17      | 5    | $CH_3$   | $C_2H_5$ | $C_2H_5$ | 2 | COOH<br> <br>COOH | 水-エ<br>タノ-<br>ール | 無色針<br>状 | 192<br>~3<br>(分解) |
| 18      | 5    | $C_2H_5$ | $CH_3$   | $CH_3$   | 3 | COOH<br> <br>COOH | 水-エ<br>タノ-<br>ール | 無色針<br>状 | 221<br>(分解)       |

| 実施例 No. | 置換位置 | $R_1$ | $R_2$<br>$R_3$  | n | 再結晶<br>溶媒  | 性 状       |             |
|---------|------|-------|---|---|------------|-----------|-------------|
|         |      |       |   |   |            | 結晶形       | 融点          |
| 22      | 5    | H     |  | 3 | エタノ-<br>ール | プリズ<br>ム状 | 164~5       |
| 23      | 5    | H     |  | 2 | リグロ<br>イン  | 無色針状      | 124~<br>5.5 |
| 24      | 8    | H     |  | 3 | リグロ<br>イン  | 無色針状      | 99~<br>102  |

| 実施例 No. | 置換位置 | $R_1$ | $R_2$    | $R_3$    | n | A | 再結晶<br>溶媒  | 性 状      |            |
|---------|------|-------|----------|----------|---|---|------------|----------|------------|
|         |      |       |          |          |   |   |            | 結晶形      | 融点         |
| 10      | 5    | H     | $CH_3$   | $CH_3$   | 3 | — | リグロ<br>イン  | 無色針<br>状 | 101<br>~2  |
| 11      | 5    | H     | $C_2H_5$ | $C_2H_5$ | 3 | — | 石油エ<br>ーテル | 無色針<br>状 | 85~<br>6   |
| 12      | 6    | H     | $CH_3$   | $CH_3$   | 2 | — | リグロ<br>イン  | 無色針<br>状 | 98~<br>100 |
| 13      | 7    | H     | $CH_3$   | $CH_3$   | 2 | — | 石油エ<br>ーテル | 無色針<br>状 | 67~<br>8   |
| 14      | 8    | H     | $CH_3$   | $CH_3$   | 2 | — | リグロ<br>イン  | 無色針<br>状 | 72~<br>4   |



| 実施例 No. | 置換位置 | $R_1$ | $R_2$<br>$R_3$  | n | 再結晶<br>溶媒  | 性 状  |       |
|---------|------|-------|---|---|------------|------|-------|
|         |      |       |   |   |            | 結晶形  | 融点    |
| 19      | 5    | H     |  | 2 | エタノ-<br>ール | 無色針状 | 162~3 |
| 20      | 5    | H     |  | 2 | エタノ-<br>ール | 無色針状 | 152~3 |
| 21      | 5    | H     |  | 3 | エタノ-<br>ール | 無色針状 | 140~2 |

6 前記以外の発明者及び代理人

庁内整理番号

(1) 発明者

小松島市大林町字本村11番地  
ウチノ多

(2) 代理人

大阪市東区平野町2の10 平和ビル

(6250) 弁理士 保 坂 信 礼

同住所内

(6521) 弁理士 三 枝 英 二

⑤2 日本分類

⑤1 Int.Cl<sup>2</sup>

C(07D 413/12  
C07D 215/22  
C07D 295/04)